



Russian Committee
for Patents and Trademarks

(19) **RU** (11) **2102979** (13) **C1**
(51) **6 A 61 K 9/06, 35/48**

(12) ABSTRACT OF RUSSIAN PATENT

1

(21) 94027255/14 (22) 18.07.94
(46) 27.01.98
(71) Pankrusheva Tat'jana Aleksandrovna
(72) Pankrusheva T. A., Surina L. V., Bel'skij V. V.
(73) Pankrusheva Tat'jana Aleksandrovna
(54) **AGENT FOR TREATMENT OF SUPPURATIVE-INFLAMMATORY SKIN AND MUCOUS MEMBRANE PROCESS**
(57) FIELD: medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention proposes multicomponent ointment showing antibacterial, analgetic and osmotic effect and con-

2

taining the following components, %: levomycetin 2; pyromecain 5; dill essential oil (or clove, or peppermint, or eucalyptus, or lavender essential oil); preserving agent cetylpyridinium chloride as an additional agent 0.01; glycerol 10; carboxymethylcellulose sodium (or methylcellulose) 4, and purified water – up to 100. Method of an ointment preparing involves preparing gel-polymer (cellulose base) and addition of drugs, essential oils and preserving agent in it. EFFECT: enhanced effectiveness of agent. 3 tbl

RU 2102979 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к разработке средств, обладающих многофакторным действием на гнойно-воспалительные процессы и используемых в хирургии, дерматологии, оториноларингологии, гинекологии и т. д.

Наиболее близкой по составу к предлагаемому образцу является, выпускаемая фармпромышленностью мазь "Левомеколь" (ВФС 42-1420-84), используемая для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и ряда дерматологических патологий. Многокомпонентные мази на гидрофильной основе для профилактики и лечения местной гнойной инфекции. Мазь "Левомеколь". (Даценко В. М. и др. Новые лекарственные препараты. – Экспресс-информация. 1989, N 10 с. 15-29). Прототипная мазь содержит в своем составе, в %: левомицетина 0,76; метилурацила 4, 0; полиэтиленоксида 400 76,2; полиэтиленоксида 1500 19,05 и обладает антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, противовоспалительным и некролитическим действием, но не способна купировать болевой синдром.

Целью предлагаемого изобретения является создание оптимальной мягкой лекарственной формы для повышения эффективности лечения гнойно-воспалительных заболеваний.

Сопоставительный анализ заявленного решения с прототипом показывает, что предлагаемый состав отличается от известного наличием:

терминального анестетика пиромекаина, обеспечивающего обезболивающий эффект;

антибиотика левомицетина в более высокой концентрации, с целью усиления антимикробного действия;

эфирных масел (эвкалиптового, лавандового, укропного, гвоздичного, мятного), способствующих расширению спектра противомикробной активности мази в целом, а также снижению резистентности микроорганизмов к антибиотикам;

цетилпиридиния хлорида (ЦПХ), обеспечивающего стерильность лекарственной форме при изготовлении, хранении, использовании и, позволяющего расширить область ее применения;

производных целлюлозы – метилцеллюлозы (МЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), способных пролонгировать действия лекарственной формы, образовывать гомогенный раствор с секретами слизистых, поглощать экскреторные и секреторные продукты, создавать на поверхности кожи и слизистых пленку, которая обеспечивает локализацию препарата на определенном участке;

глицерина, препятствующего высыханию мази и приданию ей определенной консистенции.

Характеристика объектов.

Пиромекаин (2,4,6-триметиланилид-1-бутилпирролидинкарбоновой-2-кислоты гидрохлорид) – белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок. Растворим в воде, легко в спирте. Применяется в качестве местноанесте-

зирующего средства. (Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1992, т. 1, с. 331). Оптимальная, концентрация пиромекаина в мази составляет 5% (Панкрушева Т. А. Приготовление и исследование мазей пиромекаина и тримекаина для стоматологии: Автореф. дис. канд. фарм. наук М., 1978)

Левомецетин (D-(-)-трео-1-пара-нитрофенил-2-дихлорацетиламино-пропандиол-1,3) – синтетическое вещество, идентичное природному антибиотику хлорамфениколу, являющемуся продуктом жизнедеятельности микроорганизма *Streptomyces venezuelae*. Белый или белый со слабым желтовато-зеленым оттенком кристаллический порошок горького вкуса. Мало растворим в воде, легко в спирте. Является антибиотиком широкого спектра действия; эф-фективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий, спирохет и некоторых вирусов. Местно левомицетин может применяться в концентрации 1-10% (Чайковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1992, т. 2, с. 250-252). На основании собственных экспериментальных исследований, была выбрана 2% концентрация антибиотика.

Эфирное масло (лавандовое, эвкалиптовое, укропное, мятное, гвоздичное) – прозрачная бесцветная или желтоватая, легко подвижная жидкость с сильным характерным запахом, свойственным лекарственному растительному сырью, из которого оно получается. Применяется в качестве антисептического и противовоспалительного средства. (Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1992, т. 1, с. 346, 350, 380; Николаевский В. В. и др. Биологическая активность эфирных масел. М.: Медицина, 1987, с. 143).

Производные целлюлозы (метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы) – белый или слегка желтоватый порошкообразный, гранулированный или волокнистый продукт без запаха и вкуса. В холодной и горячей воде набухает с последующим растворением, образуя вязкие растворы. (Тенцова А. И. Алюшин М. Т. Полимеры в фармации. М.: Медицина, 1985, с. 11, 20). Использовалась 4% концентрация полимера, с целью придания мази желаемой консистенции, обеспечивающей легкость и нетравматичность нанесения.

Цетилпиридиния хлорид (моногидрат-1-гексодецилпиридиния хлорид) – белый с кремовым оттенком порошок, со слабым своеобразным запахом, медленно растворим при комнатной температуре и при нагревании в хлороформе, нерастворим в эфире и трудно в бензоле. Обладает высоким бактериостатическим действием в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, дрожжевых, плесневых грибов и, что особенно важно, убивает споры. (Синтез четвертинных амониевых сполук и доослабления их антимикробной активности (Глузман М. Х. и др. – Фармац. журн. 1978, М. 1, с. 53-56). Применяется

как дезинфицирующее средство и наружный антисептик (ФС 42-1852-82). В составе лекарственной формы использовался в качестве консерванта в концентрации 0,01%. (Иванова Л. А. и др. Разработки состава и изучение мази на основе коллагена для лечения воспаленной пульпы зуба. — Фармация. 1987, N 4, с. 43).

Глицерин—бесцветная, сиропообразная жидкость сладкого вкуса без запаха. Во всех соотношениях смешивается с водой, не растворяется в эфире и жирных маслах. Применяется в качестве вспомогательного вещества для придания нужной консистенции. Используемая концентрация глицерина в предлагаемом составе мази 10% (Тенцова А. К., Алюшин М. Т. Полимеры в фармации. М.: Медицина, 1985, с. 16).

Изобретение подтверждается следующими конкретными примерами.

Сравнение заявленного решения с известными прототипами показывает наличие новизны, так как в предлагаемом составе присутствуют новые компоненты, поэтому существенные отличия наблюдаются и в способе получения.

Технология приготовления лекарственного препарата, содержащего в своем составе антибиотик левомецетин, локальный анестетик пиромекаин, а также вспомогательные вещества (эфирные масла, цетилпиридиния хлорид, глицерин, натрий-карбоксиметилцеллюлозу) осуществляется в асептических условиях и состоит из 2-х этапов:

приготовление основы;

введение в основу лекарственных и вспомогательных веществ. Навеску полимера заливали половинным количеством нагретой до температуры

40–50°С воды очищенной, необходимой для приготовления мази. Оставляли для набухания на 30–40 мин. К набухшему полимеру приливали оптимальное количество воды очищенной комнатной температуры и перемешивали до образования однородной массы. К измельченной порошковой смеси левомецетина и пиромекаина добавляли раствор ЦПХ в глицерине (с целью гидрофилизации поверхности твердых частиц) и по частям готовую основу. При тщательном перемешивании (эмульгировании) по каплям вводили эфирное масло.

Пример по способу получения. 4,0 Na—КМЦ заливали 50 мл воды очищенной, нагретой до

температуры 40–50°С, оставляли для набухания на 30–40 мин. К набухшему полимеру приливали оставшееся количество воды очищенной комнатной температуры и перемешивали до образования однородной массы. К измельченной порошковой смеси, состоящей из 2,0 г левомецетина и 5,0 г пиромекаина, добавляли ЦПХ (0,01), растворенного в 10,0 г глицерина и по частям готовую основу. При тщательном эмульгировании по каплям вводили 0,4 г эфирного масла фенхеля. \ \ 2 При проведении экспериментальных биофармацевтических исследований использовали мази, приготовленные по

прописям, представленным в табл. 1.

Для оценки анестезирующего эффекта разрабатываемых композиционных составов мазей на целлюлозных основах, использовался метод Ренье. Каждый образец был изучен на шести кроликах породы шиншилла массой 2–3 кг. В конъюнктивальный мешок глаза животного с помощью шприца вводили 0,1 г исследуемой мази и калиброванным волоском наносили раздражение с частотой 100 уд./мин через 1, 2, 5, 8, 10, 12, 15 мин, а затем через каждые 6 мин до смыкания века. О глубине и силе анестезии позволяют судить показатели: индекс Ренье, длительность полной анестезии, общая длительность анестезии. Контролем служил раствор анестетика пиромекаина в эквивалентной мазям концентрации. Полученные результаты, обработанные методом вариационной статистики (ГФ XI, М., 1987, т. 1, с. 199), представлены в табл. 2.

Высокие показатели, характеризующие анестезию многокомпонентных мазей (в сравнении с раствором), свидетельствуют о синергизме действия лекарственных веществ при их совместном применении и высокой пролонгации лекарственной формы.

Выбор нужной концентрации антибиотика осуществляли на левомецетин—пиромекаиновой мази, приготовленной на геле Na—КМЦ, методом диффузии в агар (ГФ—XI изд., т. 2, 1990, с. 210). Критерием оценки служили зоны ингибирования роста тест-микробов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538—P, после инкубирования посевов в течение 16–18 ч при температуре 37°С.

Полученные данные, представленные в табл. 3, позволяют установить, оптимальную концентрацию левомецетина в мазях, равную 2%.

Определение интенсивности высвобождения антимикробного компонента из сложных 2% левомецетиновых мазей (составы в табл. 1) проводили также с помощью микробиологического теста методом диффузии в агар в отношении тест-микроба *E. coli* 25922.

Результаты исследований показали, что природа основы не оказывает влияния на кинетику выхода антимикробного агента из многокомпонентных мазей, о чем свидетельствует одинаковый размер зон задержки роста микроорганизмов мази в сравнении с раствором левомецетина, служащий контролем (37 мм). Эффект потенцирования антимикробного действия левомецетина при добавлении пиромекаина, эфирных масел, ЦПХ в опытах *in vitro* указанным методом не наблюдался. Антибактериальная активность мази обусловлена в основном действием антибиотика, несмотря на то, что противомикробный эффект эфирных масел и цетилпиридиния хлорида известен, а наличие его у пиромекаина установлено нами в отношении следующих тест-культур: *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (21,67 + 0,54), *Staphylococcus aureus* ATCC P (20,50 + 0,57), *Escherichia coli* ATCC (14,17 + 0,43), *Candida*

albicans ATCC 885–653 (33,33 + 0,77).

Таким образом, полученное средство по сравнению с прототипом, обладает выраженным обезболивающим эффектом, обусловленным наличием пиромекаина и присутствием в мази левомицетина и эфирных масел, потенцирующих его действие; высокой противомикробной активностью и широким спектром антибактериального действия, в том числе и в отношении спор бактерий, а также способом получения, при разработке которого уч-

тены фармацевтические факторы, влияющие на терапевтическую эффективность мази: физико-химические, химические свойства лекарственных веществ, природа и количества вспомогательных веществ.

В целом, предлагаемая полимерная многокомпонентная лекарственная форма, позволяет расширить номенклатуру отечественных препаратов для лечения гнойно-воспалительных процессов кожи и слизистых оболочек.

Формула изобретения

Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов кожи и слизистых оболочек различной этиологии, включающее левомицетин и основу, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит пиромекаин, укропное, или гвоздичное, или эвкалиптовое, или мятное, или лавандовое масло, глицерин, цетилпиридиния хлорид, очищенную воду, в качестве основы взята натрий-карбоксиметилцеллюлоза или метилцеллюлоза при следующем соотношении компонентов, г.

| | |
|---|---------|
| Левомицетин | 2 |
| Пиромекаин | 5 |
| Укропное, или гвоздичное или эвкалиптовое, или мятное, или лавандовое масло | 0,4 |
| Цетилпиридиния хлорид | 0,01 |
| Глицерин | 10 |
| Натрий-карбоксиметилцеллюлоза или метилцеллюлоза | 4 |
| Очищенная вода | До 100г |

Таблицы

Таблица 1

Композиционные составы мазей (в граммах)

| N п/п | Наименование компонента | Номер мазевой композиции | | | | | | | | | |
|----------|----------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 1 | левомицетин | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| 2 | пиromeкаин | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| 3 | эвкалиптовое масло | 0,39 | | | | | 0,39 | | | | |
| 4 | лавандовое масло | | 0,38 | | | | | 0,38 | | | |
| 5 | гвоздичное масло | | | 0,40 | | | | | 0,40 | | |
| 6 | укропное масло | | | | 0,40 | | | | | 0,40 | |
| 7 | мятное масло | | | | | 0,39 | | | | | 0,39 |
| 8 | ЦПХ | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| 9 | глицерин | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| 10 | МЦ | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 | | | | | |
| 11 | Na-KMЦ | | | | | | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 |
| 12 | вода очищен- ная | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 |

Таблица 2

Местноанестезирующая активность по методу Ренье

| N изучаемой композиции | Анестезия | | |
|---|----------------------------|--|---|
| | Индекс Ренье (усл. ед.) | Длительность пол- ной анестезии (мин.) | Общая длитель- ность анестезии (мин.) |
| р-р пиromeкаина (контроль) | 649,8±19,2 | 25,0±0 | 45,0±3,0 |
| пиromeкаиновая мазь на МЦ | 1120,2±40,1 | 48,3±2,7 | 69,2±2,1 |
| пиromeкаиновая мазь на Na-MЦ | 13000±0 | 60,0±0 | 78,3±2,7 |
| пиromeкаин- левомицетиновая мазь на МЦ | 1206,7±27,9 | 51,7±2,7 | 73,3±2,8 |
| пиromeкаин- левомицетиновая мазь на Na-MЦ | 1300,0±0 | 61,7±2,7 | 82,5±2,9 |
| 1 | 1245,5±28,5 | 55,0±0 | 76,7±2,7 |
| 2 | 1229,0±46,7 | 51,7±2,7 | 74,2±3,9 |
| 3 | 1220,8±37,6 | 51,7±2,7 | 78,3±2,7 |
| 4 | 1300,0±0 | 66,7±2,7 | 79,2±3,9 |
| 5 | 1282,2±29,3 | 60,7±3,3 | 76,7±2,7 |
| 6 | 1300,0±0 | 60,8±2,1 | 82,5±2,9 |
| 7 | 1300,0±0 | 60,0±0 | 81,7±2,7 |
| 8 | 1300,0±0 | 60,0±0 | 82,5±2,9 |
| 9 | 1300,0±0 | 71,7±2,7 | 90,0±3,3 |
| 10 | 1300,0±0 | 62,5±2,9 | 80,8±5,2 |

Т а б л и ц а 3

Зависимость антимикробной активности мази от концентрации левомицетата

| N п/п | Исследуемый образец | Диаметр зон задержки роста тест-микроба, мм | |
|----------|---|---|--------------------------------|
| | | Staphylococcus aureus ATCC 6538-P | Escherichia coli ATCC 25922 |
| 1 | Мазь с содержанием левомицетина 0,5% | 27,67±0,54 | 30,67±0,40 |
| 2 | Мазь с содержанием левомицетина 1% | 30,00±0,66 | 33,33±0,86 |
| 3 | Мазь с содержанием левомицетина 1,5% | 30,33±0,54 | 34,33±0,54 |
| 4 | Мазь с содержанием левомицетина 2% | 33,17±0,79 | 37,10±0,43 |
| 5 | Мазь с содержанием левомицетина 2,5% | 33,50±0,57 | 37,33±0,54 |
| 6 | Мазь с содержанием левомицетина 3% | 34,00±0 | 37,83±0,72 |

| | | |
|---|--|--|
| Y | JP, 9-235220 A, (Sanwa Kagaku Kenkyusho C ., Ltd.), 9 сентября 1997, см.весь документ, см. формулу | п.1...фармацевтическая композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой |
| Y | WO 92/14473 (Fisons AG (CH)), опублик. 03.09.92, см.весь документ, см. формулу | п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой |
| A | WO 97/01337 (McNEIL-PPC,INC.(US),опубликован 16.01.97 | |
| A | JP, 7-180059, A (Rhoto Pharmaceutical Co.,Ltd) опубликован 25.07.95 | |
| A | JP, 63-303931, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd), опубликован 12.12.88 | |
| A | RU 2102979 C1 (Панкрушева Татьяна Александровна) опубликован 27.01.98 | |
| | | |

| | | |
|---|---|--|
| Y | JP, 9-235220 A, (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 9 сентября 1997, см. весь документ, см. формулу | п.1...фармацевтическая композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой |
| Y | WO 92/14473 (Fisons AG (CH), опублик. 03.09.92, см. весь документ, см. формулу | п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой |
| A | WO 97/01337 (McNEIL-PPC, INC. (US), опубликован 16.01.97 | |
| A | JP, 7-180059, A (Rhoto Pharmaceutical Co., Ltd) опубликован 25.07.95 | |
| A | JP, 63-303931, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd), опубликован 12.12.88 | |
| A | RU 2102979 C1 (Панкрушева Татьяна Александровна) опубликован 27.01.98 | |
| | | |

| | | |
|---|---|--|
| Y | JP, 9-235220 A, (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 9 сентября 1997, см. весь документ, см. формулу | п.1...фармацевтическая композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой |
| Y | WO 92/14473 (Fisons AG (CH), опублик. 03.09.92, см. весь документ, см. формулу | п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой |
| A | WO 97/01337 (McNEIL-PPC, INC. (US), опубликован 16.01.97 | |
| A | JP, 7-180059, A (Rhoto Pharmaceutical Co., Ltd) опубликован 25.07.95 | |
| A | JP, 63-303931, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd), опубликован 12.12.88 | |
| A | RU 2102979 C1 (Панкрушева Татьяна Александровна) опубликован 27.01.98 | |
| | | |